

論文内容要旨

論文題名 Promotive and suppressive roles of monocarboxylate transporter subtypes in osteoclast differentiation and function
(破骨細胞の分化と機能におけるモノカルボン酸トランスポーターの役割の解明)

掲載雑誌名 SICENTIFIC REPROTS (投稿中)

歯周病学 氏名 今井 裕子

内容要旨

モノカルボン酸トランスポーター (MCT) は細胞膜に存在するプロトン依存性の膜輸送体である。14 種類のサブタイプで構成されているが、乳酸やピルビン酸、ケトン体などのモノカルボン酸の輸送を担うのは MCT1、MCT2、MCT3、MCT4 の 4 種類である。これらは細胞外の乳酸の取り込みや、解糖系で生じたピルビン酸や乳酸などの排出を行い細胞内 pH やエネルギー代謝の調節に関与していることが知られている。

破骨細胞は骨髄由来の単球・マクロファージから分化した前駆細胞が融合した多核の巨細胞で、高いエネルギー代謝活性を有する。また、分化に伴い嫌氣的解糖から好気呼吸へ代謝経路が変化すると報告されているが、破骨細胞における MCT の機能についてはほとんど不明である。

本研究では、MCT1 から MCT4 の 4 つのサブタイプを阻害する α -シアノ-4-ヒドロキシ桂皮酸 (CHC) で MCT の機能を阻害し、さらに MCT1 から MCT4 に対する siRNA を用いて遺伝子発現を抑制することで、破骨細胞の分化および骨吸収能における MCT の役割について解析した。

マウス骨髄マクロファージ (BMM) を M-CSF および RANKL 存在下で 72 時間培養し破骨細胞を形成した。CHC は RANKL と同時に添加した。MCT に対する siRNA は BMM 形成直後に導入し、24 時間培養後に RANKL を添加した。破骨細胞分化は酒石酸耐性酸性ホスファターゼ (TRAP) 活性染色および吸光度測定で評価した。また、継時的に mRNA を回収して real-time PCR 法で破骨細胞分化マーカー遺伝子の発現変化を解析した。次に、マウス骨髄細胞と骨芽細胞様 UAMS32 細胞を共存培養し、得られた破骨細胞を象牙切片上に播種して吸収窩を形成する pit assay で評価した。BMM から RANKL で分化させた破骨細胞をリン酸カルシウムコートプレートに播種し、吸収活性およびアクチンリングを観察した。

BMM に CHC を添加すると、破骨細胞数および細胞面積が増加した。また、破骨細胞分化マーカーである *Nfatc1*、*Dcstamp* の発現が上昇した。一方、成熟破骨細胞に CHC を添加すると、アクチンリングの形成が阻害され、骨吸収活性が低下した。BMM と破骨細胞は *Mct1*、*Mct2*、*Mct4* を発現しており、BMM に *Mct1* siRNA を導入すると破骨細胞形成が促進した。*Mct2* siRNA は反対に破骨細胞形成を抑制した。成熟破骨細胞に *Mct2* siRNA を導入すると、骨吸収活性は低下した。

以上の結果から、MCT1 は破骨細胞分化の負の制御因子であり、MCT2 は破骨細胞分化および機能発現における正の制御因子であると考えられる。本研究は MCT が破骨細胞の分化および機能において重要な役割を担うことを明らかにした初めての知見であり、MCT が骨代謝疾患の治療標的となる可能性が示唆された。